

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 6 月 6 日 (06.06.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/43704 A1

(51) 国際特許分類: A61K 9/16, 45/00, 47/20, 47/34, 47/44, 47/26, 47/38, 47/36, 47/32, 47/42, 31/56, 31/122

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/10488

(22) 国際出願日: 2001 年 11 月 30 日 (30.11.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-367040 2000 年 12 月 1 日 (01.12.2000) JP
特願2001-127228 2001 年 4 月 25 日 (25.04.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和醸酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.) [JP/JP]; 〒100-8185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 杉下 潤 (SUGISHITA, Jun) [JP/JP]. 木越 誠 (KIGOSHI, Makoto) [JP/JP]. 加藤泰己 (KATO, Yasuki) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醸酵工業株式会社 医薬総合研究所内 Shizuoka (JP). 矢野節子 (YANO,

Settsuko) [JP/JP]; 〒590-8554 大阪府堺市高須町一丁目1番53号 協和醸酵工業株式会社 堺研究所内 Osaka (JP). 森田英基 (MORITA, Hideki) [JP/JP]; 〒100-8185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 協和醸酵工業株式会社 本社内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: COMPOSITION IMPROVED IN SOLUBILITY OR ORAL ABSORBABILITY

(54) 発明の名称: 溶解性または経口吸収性の改善された組成物

(57) Abstract: A composition which is improved in the solubility or oral absorbability of a sparingly water-soluble component. The composition comprises three components, i.e., a sparingly water-soluble ingredient, a surfactant, and a hydrophilic polymer and is obtained through wet granulation in the presence of water.

(57) 要約:

本発明の目的は、難水溶性成分の溶解性または経口吸収性が改善された組成物を提供することにある。

難水溶性成分、界面活性剤および親水性高分子の 3 成分を含み、水存在下で湿式造粒して得られる組成物を提供する。



WO 02/43704 A1

明 細 書

溶解性または経口吸収性の改善された組成物

技術分野

本発明は、難水溶性成分の溶解性または経口吸収性が改善された組成物に関する。

背景技術

難水溶性薬物は、消化管内での溶解度の低さと溶解速度の遅さから、一般に経口吸収性が低い。この経口吸収性を改善するために種々の方法が検討されている。例えば、(a) 親水性高分子を用いて湿式造粒する方法、(b) 粉碎により薬物を微細化する方法、(c) 高分子基剤と共に固体分散体を形成する方法、(d) シクロデキストリン類と共に可溶性包接体とする方法、(e) 界面活性剤を添加する方法等が一般的に知られている。

(a) 法は、比較的水に溶け難い薬物の水への濡れ性を改善し、溶解速度を速める簡便な方法として知られており [ジャーナル・オブ・ファーマシューティカル・サイエンス (J. Pharm. Sci.)、59 巻、49 頁 (1970 年) 等]、広く適用されている。しかし、その効果には限界があり、水溶性の極めて低い薬物の経口吸収性の改善には不十分である。

(b) 法は、難水溶性薬物の表面積を増加させることにより溶解速度を増加させる方法として知られている ["Dissolution Technology"(the Industrial Pharmaceutical Technology Section of the Academy of Pharmaceutical Science)、108 頁 (1974 年) 等]。しかし、粉碎により微細化できる大きさには限界があり、微細化した薬物を水に分散した場合に、粒子が凝集する、水に濡れ難い等の欠点がある。しばしば、(a) 法と (b) 法が組み合わせて用いられるが、水溶性の極めて低い薬物の経口吸収性の改善には不十分である。

(c) 法 (特開昭 56-110612 号等) により、水非存在下で固体分散体を形成した場合、該固体分散体を水に分散した際に一時的に難水溶性薬物の溶解度は向上するが、一定時間経過後に薬物が結晶化し、溶解度が低下するという欠点がある。また (c) 法においては、得られる固体分散体の高湿度条件下で保存時の安定性が低下する場合が知られており、さらに薬物を固体分散体とする過程で、安全性に問題のあるハロゲン系等の有機溶媒を必要とすることが多いという欠点もある。

(d) 法においては、包接体の形成が薬物の構造に依存するため、薬物によっては包接体を形成しない場合がある [ファーマシューティカル・テクノロジー (Pharmaceutical Technology)、15 巻、24-38 頁 (1991 年) 等]。

(e) 法においては、水溶性の極めて低い薬物の溶解性を改善するためには多量の界面活性剤を必要とする。しかし、多くの界面活性剤は液状物質またはロウ状物質であるため、固形製剤化の妨げとなることがある。また、溶解性が改善されたとしても、薬物の性質によっては界面活性剤によってミセル化されることにより、経口吸収性が低下する場合もある [ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブレットン (Chemical & Pharmaceutical Bulletin)、18 巻 (8)、1563 頁 (1970 年) 等]。

米国特許第 4684636 号は、100~200ng/mL 未満のステロイド系薬物のバイオアベイラビリティ (生物学的利用率) を改善する方法として、糖等のビーズに該ステロイド系薬物、結合剤および任意に湿潤剤を含む水性懸濁液をコーティングし、次いでカプセルに入れる方法を開示している。しかし、この方法では、製造工程に比較的手間がかかり、その効果は、湿潤剤を含まない賦形剤との乾式混合物と比較しても血漿中濃度の AUC (Area under curve、血中濃度曲線の下面積) は 2 倍以下であり、不十分なものである。

以上の背景から、簡便かつ効果の高い、難水溶性成分の溶解性または

経口吸収性が改善された組成物が望まれていた。

発明の開示

本発明は、以下の（１）～（２１）に関する。

（１）難水溶性成分、界面活性剤および親水性高分子の３成分を含み、水存在下で湿式造粒して得られる組成物。

（２）難水溶性成分が難水溶性薬物である（１）項記載の組成物。

（３）難水溶性成分が難水溶性食品成分である（１）項記載の組成物。

（４）賦形剤を含む（１）～（３）項のいずれかに記載の組成物。

（５）界面活性剤が、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート８０、ポリソルベート６０、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールおよびショ糖脂肪酸エステルの中から選ばれる１種または２種以上の界面活性剤である（１）～（４）項のいずれかに記載の組成物。

（６）親水性高分子が、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、メタアクリル酸コポリマー、マクロゴール、デンプン、ゼラチン、デキストリン、プルラン、カンテンおよびアラビアゴムの中から選ばれる１種または２種以上の親水性高分子である（１）～（５）項のいずれかに記載の組成物。

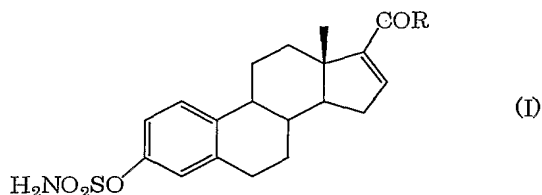
（７）親水性高分子が、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびポリビニルピロリドンの中から選ばれる１種または２種以上の親水性高分子である（１）～（５）項のいずれかに記載の組成物。

(8) 賦形剤が、乳糖、白糖、デンプン、結晶セルロース、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン誘導体、セルロース誘導体、炭酸塩、リン酸塩および硫酸塩の中から選ばれる1種または2種以上の賦形剤である(4)～(7)項のいずれかに記載の組成物。

(9) 賦形剤が、デンプン、結晶セルロースおよびD-マンニトールの中から選ばれる1種または2種以上の賦形剤である(4)～(7)項のいずれかに記載の組成物。

(10) 難水溶性成分がステロイド系薬物である(1)、(4)～(9)項のいずれかに記載の組成物。

(11) 難水溶性成分が、式(I)



[式中、Rは NR^1R^2 (式中、 R^1 および R^2 は同一または異なって、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表すか、 R^1 および R^2 が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する)を表す]で表される化合物[以下、化合物(I)という]である(1)、(4)～(9)項のいずれかに記載の組成物。

(12) R^1 および R^2 が同一または異なって、水素または置換もしくは非置換のアルキルである(11)項に記載の組成物。

(13) R^1 および R^2 が同一または異なって、水素または炭素数1～5のアルキルである(11)項に記載の組成物。

(14) Rが $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$ または $\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$ である(11)項に記載の組成物。

(15) 界面活性剤がラウリル硫酸ナトリウムであり、親水性高分子が

ヒドロキシプロピルセルロースである（１）～（４）、（８）～（１４）項のいずれかに記載の組成物。

（１６）界面活性剤がラウリル硫酸ナトリウムであり、親水性高分子がヒドロキシプロピルメチルセルロースである（１）～（４）、（８）～（１４）項のいずれかに記載の組成物。

（１７）界面活性剤がラウリル硫酸ナトリウムであり、親水性高分子がポリビニルピロリドンである（１）～（４）、（８）～（１４）項のいずれかに記載の組成物。

（１８）湿式造粒の方法が攪拌による湿式造粒法である（１）～（１７）項のいずれかに記載の組成物。

（１９）難水溶性成分がユビデカレノンまたは脂溶性ビタミン類である（１）、（４）～（９）項のいずれかに記載の組成物。

（２０）難水溶性成分を界面活性剤および親水性高分子と共に水存在下で湿式造粒することを特徴とする難水溶性成分の溶解性改善方法。

（２１）難水溶性成分を界面活性剤および親水性高分子と共に水存在下で湿式造粒することを特徴とする難水溶性成分の経口吸収性改善方法。

本発明の組成物は、難水溶性成分、界面活性剤および親水性高分子の３成分を含み、水存在下で湿式造粒して得られる組成物であれば、特に限定されない。

難水溶性成分としては、難水溶性薬物、難水溶性食品成分等が挙げられる。

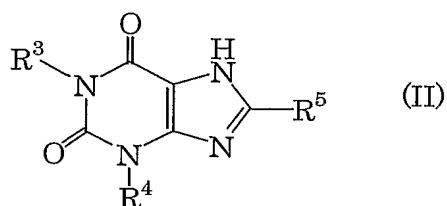
難水溶性薬物は特に限定されないが、日本薬局方の規定で「水にほとんど溶けない」または「水に極めて溶け難い」とされる薬物すべてが該当する。難水溶性薬物としては、ニフェジピン、γ-オリザノール、インドメタシン、リファンビシリン、グリセオフラビン、メフェナム酸、コルチコステロイド、フェニトイン、ユビデカレノン（補酵素 Q₁₀）、脂

溶性ビタミン類、ステロイド系薬物、非ステロイド系薬物等が挙げられる。

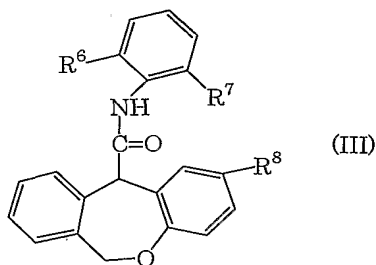
本明細書におけるユビデカレノンには、生体内でユビデカレノンを生じ得る前駆体、プロドラッグ等も含まれる。

難水溶性薬物としては、好ましくは疎水性のステロイド系薬物、疎水性の非ステロイド系薬物が挙げられる。

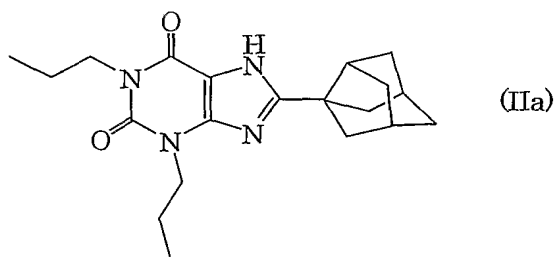
疎水性の非ステロイド系薬物としては、キサンチン系薬物、ジベンゾオキセピン系薬物等が挙げられ、好ましくは、例えばキサンチン系薬物である化合物 (II)



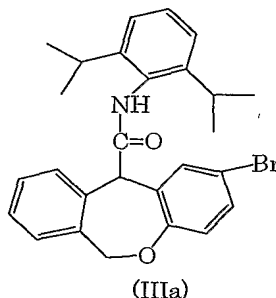
(式中、R³ および R⁴ は同一または異なって、置換もしくは非置換のアルキルを表し、R⁵ は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のビスシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のトリシクロアルキルを表す) およびジベンゾオキセピン系薬物である化合物 (III)



(式中、R⁶ および R⁷ は同一または異なって、置換もしくは非置換のアルキルを表し、R⁸ はハロゲンを表す) 等が挙げられる。化合物 (II) の具体例としては、式 (IIa)



で表される化合物 (IIa) 等が挙げられ、化合物 (III) の具体例としては、式 (IIIa)



で表される化合物 (IIIa) 等が挙げられる。

疎水性のステロイド系薬物としては、例えば化合物 (I) 等が挙げられ、好ましくは、化合物 (I) のうち、R が $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$ 、 $\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$ である化合物 [各々、化合物 (Ia)、(Ib)、(Ic)] 等が挙げられる。

化合物 (I) ~ (III) の各基の定義において、アルキルとしては例えば炭素数 1 ~ 15 の直鎖または分岐状のアルキル、より具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル等が挙げられる。

アリールとしては例えば炭素数 6 ~ 14 のアリール、より具体的にはフェニル、ナフチル、アントリル等が挙げられる。

芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む 3~8 員の単環性芳香族複素環基、3~8 員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子お

よび硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む縮環性芳香族複素環基等が挙げられ、より具体的にはフリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、フラザニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、キノリル、キノキサリニル、イソキノリル、キナゾリニル、フタラジニル、プリニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、イソインドリル、2-ピリドニル、4-ピリドニル、ウラシリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル等が挙げられる。

隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基としては、例えば少なくとも 1 個の窒素原子を含む 5 員または 6 員の単環性複素環基(該単環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでもよい)、3～8 員の環が縮合した二環または三環性で少なくとも 1 個の窒素原子を含む縮環性複素環基(該縮環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでもよい)等があげられ、より具体的にはピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ホモピペリジノ、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル等が挙げられる。

シクロアルキルとしては、例えば炭素数 3～9 のシクロアルキル、より具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等が挙げられる。

ビスシクロアルキルとしては、例えば炭素数 7～12 のビスシクロアルキル、より具体的にはビスシクロ [2.2.1] ヘプチル、ビスシクロ [2.2.2] オク

チル、ビシクロ [3.3.1] ノニル等が挙げられる。

トリシクロアルキルとしては、例えば炭素数 9 ～ 10 のトリシクロアルキル、より具体的にはアダマンチル、ノルアダマンチル等が挙げられる。

ハロゲンとしては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

置換アルキル、置換シクロアルキル、置換ビシクロアルキルおよび置換トリシクロアルキルの置換基としては、同一または異なって、例えば置換数 1 ～ 3 のヒドロキシ、ハロゲン等が挙げられ、置換アリール、置換芳香族複素環基、隣接する窒素原子と一緒に形成される置換複素環基の置換基としては、同一または異なって、例えば置換数 1 ～ 3 のアルキル、ヒドロキシ、ハロゲン等が挙げられる。上記の定義において、アルキル、ハロゲンは各々前記と同義である。

難水溶性薬物は、遊離形（塩を形成していない形）としても薬理的に許容される塩としても使用できる。薬理的に許容される塩としては、薬理的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等が挙げられる。酸付加塩としては塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられ、金属塩としてはリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等が挙げられ、アンモニウム塩としてはアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩が挙げられ、有機アミン付加塩としてはモルホリン、ピペリジン等の付加塩が挙げられ、アミノ酸付加塩としてはグリシン、フェニルアラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン等の付加塩が挙げられる。

難水溶性食品成分としては、ユビデカレノン、脂溶性ビタミン類等が挙げられる。

脂溶性ビタミン類としては、例えばビタミンA、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンF、ビタミンK、ビタミンU等が挙げられ、好ましい脂溶性ビタミン類としてはビタミンKが挙げられる。なお本明細書において、脂溶性ビタミン類には、生体内でビタミンA、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンF、ビタミンK、ビタミンU等を生じ得るそれらの前駆体、プロドラッグ等も含まれる。

難水溶性食品成分は遊離形（塩を形成していない形）としても塩としても使用できる。難水溶性食品成分の塩としては、上記の難水溶性薬物の薬理学的に許容される塩として例示されている塩等が挙げられる。

界面活性剤は、経口投与可能なものであれば特に限定されないが、具体的には、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、ポリソルベート60、ポリソルベート40、ポリソルベート20、ポロキシシル10オレイルエーテル、ポロキシシル20セトステアリルエーテル、ポロキシシル20セチルエーテル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポロキシシル40ステアレート、ポロキシシル50ステアレート、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、シヨ糖脂肪酸エステル等が挙げられ、これらは2種以上組み合わせて使用してもよい。好ましくは、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、ポリソルベート60、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、シヨ糖脂肪酸エステル等が挙げられ（ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、ポリソルベート60、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、シヨ糖脂肪酸エステルの中から選ばれる2種以上の界面活性剤を組み合わせて使用してもよい）、より好ましくは、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、シヨ糖脂肪酸エステル等が挙げられる（ラウリル

硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80、シヨ糖脂肪酸エステルの中から選ばれる 2 種以上の界面活性剤を組み合わせ使用してもよい)。

親水性高分子は、水溶性あるいは水に膨潤する性質を有し、結合剤として用いられる高分子であれば特に限定されないが、非限定的に例示すると、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、メタアクリル酸コポリマー、マクロゴール、デンプン、ゼラチン、デキストリン、プルラン、カンテン、アラビアゴム等が挙げられ、これらは 2 種以上組み合わせ使用してもよい。好ましくはヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等が挙げられる (ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンの中から選ばれる 2 種以上の親水性高分子を組み合わせ使用してもよい)。

本発明の組成物において、難水溶性成分の含量は特に限定されないが、組成物 1g 中、好ましくは、0.0001~0.5g、より好ましくは、0.01~0.3g である。

難水溶性成分と界面活性剤および親水性高分子との重量比は特に限定されるものではないが、難水溶性成分：界面活性剤：親水性高分子 = 1 : 0.1~50 : 0.01~20 であることが好ましく、より好ましくは、1 : 0.5~20 : 0.1~10 である。

本発明で用いられる難水溶性成分、界面活性剤および親水性高分子は、市販品として得られるか、公知の方法により製造することができる。特に化合物 (I)、(II)、(III) は、新規化合物を含め、各々 WO00/43408、

特開平 3-173889、特開平 5-132477 等に記載された方法またはそれらに準じて製造することができる。製造法における目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。化合物 (I)、(II) または (III) の塩を取得したいとき、化合物 (I)、(II) または (III) が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離塩基の形で得られる場合には、化合物 (I)、(II) または (III) を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加え塩を形成させればよい。

本発明において、湿式造粒とは、湿らせた粉状または塊状の原料からほぼ均一な形状・大きさを有する粒を製造することを表し、好ましくは、湿らせた粉状の原料からほぼ均一な形状・大きさを有する粒を製造することをいう。造粒操作における親水性高分子の添加方法としては、親水性高分子を固体状態で添加する方法でもよいし、親水性高分子を水性溶媒に溶解させておき、溶液状態で添加する方法でもよい。

本発明において、湿式造粒を行なう場合に使用する水性溶媒としては、水、または水／有機溶媒の混和物が挙げられる。具体例としては、水、水／エタノール、水／イソプロピルアルコール、水／アセトン等が挙げられ、好ましくは水が挙げられる。本発明において、湿式造粒を行なう場合に使用する水性溶媒の重量は、特に限定されるものではないが、難水溶性成分：水性溶媒＝1：0.01～0.5（重量比）であることが好ましく、より好ましくは、1：0.05～0.2 である。本発明において造粒操作に用いる装置は、攪拌式、流動式、転動流動式、押し出し式等、通常用いられる造粒装置をいずれも用いることができ、特に限定されない。乳鉢等を用いてもよい。

本発明の組成物は、賦形剤を含んでいてもよく、例えば上記の造粒操作において賦形剤を添加することができる。

賦形剤としては特に限定されないが、乳糖、白糖、デンプン、結晶セルロース、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン誘導体（コーンスターチ等）、セルロース誘導体、炭酸塩、リン酸塩、硫酸塩等が挙げられ、1種または2種以上の組み合わせが挙げられる。好ましくはD-マンニトール、乳糖、D-マンニトール／デンプン、乳糖／デンプン、D-マンニトール／結晶セルロース、乳糖／結晶セルロース、D-マンニトール／デンプン／結晶セルロース、乳糖／デンプン／結晶セルロース等が挙げられる。より好ましくは、デンプン、結晶セルロース、D-マンニトール等が挙げられ（デンプン、結晶セルロース、D-マンニトールの中から選ばれる2種以上の賦形剤を組み合わせ使用してもよい）、さらに好ましくはD-マンニトール／デンプンが挙げられる。

本発明において、賦形剤は、難水溶性成分に対して、重量比で0～1000倍量用いることができる（なお、賦形剤を難水溶性成分に対して、重量比で0倍用いるとは、賦形剤を用いないことを表す）。

その他、本発明の組成物には、崩壊剤、滑沢剤等を必要に応じて加えることができる。崩壊剤としては、クロスボビドン、クロスカルメローソナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられるが、特に限定されるものではない。滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、モノステアリン酸グリセリン、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

本発明の組成物には、さらに着色剤、香料等を任意に加えることができる。着色料としては、酸化チタン、タルク、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄、銅クロロフィル、銅クロロフィリンナトリウム、カーボンブラック、薬用炭、各種食用色素、カンゾウエキス、緑茶末、リボフラビン、酪酸リボフラビン、リン酸リボフラビンナトリウム、ミリスチン酸オクチルドデシル等を挙げることができる。香料としては、ウイ

キョウ末、ウイキョウ油、エチルバニリン、オレンジエクス、オレンジ油、オレンジエッセンス、カプシカムフレーバー、カンゾウ末、ケイヒ末、ケイヒ油、チェリーフレーバー、チョウジ油、テレピン油、トウヒ末、ハッカ油、バニラフレーバー、バニリン、ビターエッセンス、ベルモットフレーバー、メントール、ユーカリ油、リュウノウ、ロジン等を挙げることができる。

本発明の組成物は、そのまま顆粒剤、細粒剤として製剤化することも可能であるが、カプセルに充填してカプセル剤、あるいは打錠して錠剤とすることもできる。

図面の簡単な説明

図 1 化合物 (Ia) 0.01g を含有する固体組成物をビーグル犬に経口投与したときの化合物 (Ia) の血漿中濃度推移を表した図である。

図 2 化合物 (Ib) 0.01g を含有する固体組成物または注射液をビーグル犬に経口または静脈投与したときの化合物 (Ib) の血漿中濃度推移を表した図である。

図 1 および図 2 に用いている符号の説明は、以下の通りである。

—○—：実施例 11 の組成物を経口投与したときの化合物 (Ia) の血漿中濃度推移である。

—□—：比較例 4 の組成物を経口投与したときの化合物 (Ia) の血中濃度推移である。

—△—：比較例 5 の組成物を経口投与したときの化合物 (Ia) の血漿中濃度推移である。

—●—：実施例 28 の組成物を経口投与したときの化合物 (Ib) の血漿中濃度推移である。

--○--：実施例 29 の組成物を経口投与したときの化合物 (Ib) の血漿中濃度推移である。

—▲—：実施例 30 の組成物を経口投与したときの化合物 (Ib) の血漿

中濃度推移である。

--□--：実施例 3 1 の組成物を経口投与したときの化合物 (Ib) の血漿中濃度推移である。

—■—：比較例 1 1 の注射液を静脈内投与したときの化合物 (Ib) の血漿中濃度推移である。

発明を実施するための最良の形態

以下に、実施例により、本発明を詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

<実施例 1>

化合物 (Ia) 0.05g、ラウリル硫酸ナトリウム 0.1g、D-マンニトール 0.6g、コーンスターチ 0.25g、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-SSL) 0.02gを乳鉢内で水を滴下しながら乳棒で捏ねることにより造粒し、60℃で 30 分間乾燥後、目開き 420 μ m の篩で篩過して粉末状の固体組成物を得た。

<実施例 2>

化合物 (Ia) 0.1g、ラウリル硫酸ナトリウム 0.2g、D-マンニトール 1.16g、コーンスターチ 0.5g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 0.04gを乳鉢内で水を滴下しながら乳棒で捏ねることにより造粒し、60℃で 1 時間乾燥後、目開き 500 μ m の篩で篩過して粉末状の固体組成物を得た。

<実施例 3>

化合物 (Ia) 0.1g、ラウリル硫酸ナトリウム 0.2g、D-マンニトール 1.16g、コーンスターチ 0.5g、ポリビニルピロリドン 0.04g を乳鉢内で水を滴下しながら乳棒で捏ねることにより造粒し、60℃で 1 時間乾燥後、目開き 500 μ m の篩で篩過して粉末状の固体組成物を得た。

<実施例 4>

化合物 (Ia) 0.5g、ラウリル硫酸ナトリウム 1.0g、D-マンニトール

ル 5.8g、コーンスターチ 2.5g、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-SSL) 0.2g を攪拌式錠剤粉碎機に入れ、水を滴下しながら約 5 分間造粒を行ない、60℃で 1 時間乾燥後、目開き 500 μ m の篩で篩過して顆粒状の固体組成物を得た。

<実施例 5>

化合物 (Ia) 0.5g、ラウリル硫酸ナトリウム 1.0g、D-マンニトール 5.8g、コーンスターチ 2.5g を攪拌式錠剤粉碎機に入れ、16.7 重量% のヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SSL) 水溶液 1.2g および少量の水を滴下しながら約 5 分間造粒を行ない、60℃で 1 時間乾燥後、目開き 500 μ m の篩で篩過して顆粒状の固体組成物を得た。

<実施例 6>

実施例 4 で得られた固体組成物 0.2g とクロスポビドン 0.01g を混合し、油圧プレス機により 3MPa の圧力で圧縮し、錠剤を得た。

<実施例 7>

化合物 (Ia) 0.5g、ラウリル硫酸ナトリウム 0.5g、D-マンニトール 6.3g、コーンスターチ 2.5g、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-SSL) 0.2g を攪拌式錠剤粉碎機に入れ、水を滴下しながら約 5 分間造粒を行ない、60℃で 1 時間乾燥後、目開き 500 μ m の篩で篩過して顆粒状の固体組成物を得た (実施例 7 の固体組成物では、ラウリル硫酸ナトリウムの添加量が実施例 4 でのラウリル硫酸ナトリウムの添加量の半分である)。

<実施例 8>

化合物 (Ia) 0.5g、ラウリル硫酸ナトリウム 1.0g、D-マンニトール 5.7g、コーンスターチ 2.5g、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-SSL) 0.3g を攪拌式錠剤粉碎機に入れ、水を滴下しながら約 5 分間造粒を行ない、60℃で 1 時間乾燥後、目開き 500 μ m の篩で篩過して顆粒状の固体組成物を得た (実施例 8 の固体組成物では、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SSL) の添加量が実施例 4 でのヒドロキシプロピルセルロース

(HPC-SSL) の添加量の 1.5 倍である)。

<実施例 9>

化合物 (Ia) 0.5g、ラウリル硫酸ナトリウム 1.0g、D-マンニトール 5.9g、コーンスターチ 2.5g、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-SSL) 0.1g を攪拌式錠剤粉碎機に入れ、水を滴下しながら約 5 分間造粒を行ない、60℃で 1 時間乾燥後、目開き 500 μ m の篩で篩過して顆粒状の固体組成物を得た(実施例 9 の固体組成物では、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-SSL) の添加量が実施例 4 でのヒドロキシプロピルセルロース(HPC-SSL) の添加量の 0.5 倍である)。

<実施例 10>

化合物 (Ia) 0.5g、ラウリル硫酸ナトリウム 1.0g、D-マンニトール 5.8g、コーンスターチ 2.5g、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-SSL) 0.2g を攪拌式錠剤粉碎機に入れ、水を滴下しながら約 15 分間造粒を行ない、60℃で 1 時間乾燥後、目開き 500 μ m の篩で篩過して顆粒状の固体組成物を得た(実施例 10 では、実施例 4 と造粒時間が異なる)。

<実施例 11>

実施例 4 で得られた固体組成物 0.2g (化合物 (Ia) 0.01g 相当) をゼラチンカプセル(シオノギクオリカプス製)に充填し、カプセル剤を得た。

<実施例 12>

実施例 1 の化合物 (Ia) の代わりに化合物 (Ib) を用い、実施例 1 と同じ添加剤および方法を用いて湿式造粒、乾燥、篩過を行ない、粉末状の固体組成物を得た。

<実施例 13>

実施例 1 の化合物 (Ia) の代わりに化合物 (Ic) を用い、実施例 1 と同じ添加剤および方法を用いて湿式造粒、乾燥、篩過を行ない、粉末状の固体組成物を得た。

<実施例 1 4>

化合物 (IIa) 0.6g、ラウリル硫酸ナトリウム 1.2g、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SSL) 0.24g を乳鉢内で水を滴下しながら乳棒で捏ねることにより造粒し、60℃で 60 分間乾燥して粉末状の固体組成物を得た。

<実施例 1 5>

化合物 (IIIa) 0.6g、ラウリル硫酸ナトリウム 1.2g、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SSL) 0.24g を乳鉢内で水を滴下しながら乳棒で捏ねることにより造粒し、60℃で 60 分間乾燥して粉末状の固体組成物を得た。

<実施例 1 6>

ユビデカレノン 0.1g、ラウリル硫酸ナトリウム 0.2g、D-マンニトール 1.66g、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SSL) 0.04g を乳鉢内で水を滴下しながら乳棒で捏ねることにより約 2 分間造粒し、40℃で 1 時間乾燥後、目開き 500 μm の篩で篩過して粉末状の固体組成物を得た。

<実施例 1 7>

ユビデカレノン 0.1g、ラウリル硫酸ナトリウム 0.2g、D-マンニトール 1.66g、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SSL) 0.04g を乳鉢内で水を滴下しながら乳棒で捏ねることにより約 10 分間造粒し、40℃で 1 時間乾燥後、目開き 500 μm の篩で篩過して粉末状の固体組成物を得た。

<実施例 1 8>

ユビデカレノン 1.2g、ラウリル硫酸ナトリウム 1.8g を乳鉢中で 3 分間混合し、この混合物 2.5g、D-マンニトール 7.2g、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SSL) 0.3g を攪拌式錠剤粉碎機に入れ、水を滴下しながら約 25 分間造粒を行ない、40℃で 2 時間乾燥後、目開き 500 μm の篩で篩過して顆粒状の固体組成物を得た。

<実施例 19>

平均粒子径 $3\mu\text{m}$ を有する化合物 (Ib) 0.5g、ラウリル硫酸ナトリウム 1.0g、D-マンニトール 5.8g、コーンスターチ 2.5g、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SSL) 0.2g を攪拌式錠剤粉碎機に入れ、水を滴下しながら約 4 分間造粒を行ない、 60°C で 2 時間乾燥後、目開き $500\mu\text{m}$ の篩で篩過して顆粒状の固体組成物を得た。

<実施例 20>

平均粒子径 $29\mu\text{m}$ を有する化合物 (Ib) 0.5g、ラウリル硫酸ナトリウム 1.0g、D-マンニトール 5.8g、コーンスターチ 2.5g、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SSL) 0.2g を攪拌式錠剤粉碎機に入れ、水を滴下しながら約 4 分間造粒を行ない、 60°C で 2 時間乾燥後、目開き $500\mu\text{m}$ の篩で篩過して顆粒状の固体組成物を得た。

<実施例 21>

平均粒子径 $29\mu\text{m}$ を有する化合物 (Ib) 0.5g、ラウリル硫酸ナトリウム 1.0g、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SSL) 0.2g を攪拌式錠剤粉碎機に入れ、水を滴下しながら約 5 分間造粒を行ない、さらに D-マンニトール 5.8g、コーンスターチ 2.5g を入れ、水を滴下しながら約 30 分間造粒を行ない、 60°C で 2 時間乾燥後、目開き $500\mu\text{m}$ の篩で篩過して顆粒状の固体組成物を得た。

<実施例 22>

平均粒子径 $94\mu\text{m}$ を有する化合物 (Ib) 1.0g、ラウリル硫酸ナトリウム 2.0g をジェット式粉碎機を用いて粉碎し、粉碎品を得た。この粉碎品 1.5g、D-マンニトール 5.8g、コーンスターチ 2.5g、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SSL) 0.2g を攪拌式錠剤粉碎機に入れ、水を滴下しながら約 4 分間造粒を行ない、 60°C で 2 時間乾燥後、目開き $500\mu\text{m}$ の篩で篩過して顆粒状の固体組成物を得た。

<実施例 23>

平均粒子径 $5\mu\text{m}$ を有する化合物 (Ib) 0.5g、ラウリル硫酸ナトリウム 1.0g、D-マンニトール 5.8g、コーンスターチ 2.5g、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SSL) 0.2g を攪拌式錠剤粉碎機に入れ、水を滴下しながら約 4 分間造粒を行ない、 60°C で 2 時間乾燥後、目開き $500\mu\text{m}$ の篩で篩過して顆粒状の固体組成物を得た。

<実施例 2 4>

平均粒子径 $5\mu\text{m}$ を有する化合物 (Ib) 0.5g、ジェット粉碎したラウリル硫酸ナトリウム 1.0g、D-マンニトール 5.8g、コーンスターチ 2.5g、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SSL) 0.2g を攪拌式錠剤粉碎機に入れ、水を滴下しながら約 7 分間造粒を行ない、 60°C で 2 時間乾燥後、目開き $500\mu\text{m}$ の篩で篩過して顆粒状の固体組成物を得た。

<実施例 2 5>

平均粒子径 $5\mu\text{m}$ を有する化合物 (Ib) 0.5g、ラウリル硫酸ナトリウム 1g、D-マンニトール 8.3g、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SSL) 0.2g を攪拌式錠剤粉碎機に入れ、水を滴下しながら約 3 分間造粒を行ない、 60°C で 2 時間乾燥後、目開き $500\mu\text{m}$ の篩で篩過して顆粒状の固体組成物を得た。

<実施例 2 6>

平均粒子径 $5\mu\text{m}$ を有する化合物 (Ib) 0.5g、ラウリル硫酸ナトリウム 1.0g、D-マンニトール 5.8g、コーンスターチ 2.5g、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SSL) 0.2g を攪拌式錠剤粉碎機に入れ、水を滴下しながら約 4 分間造粒を行ない、 60°C で 2 時間乾燥後、目開き $500\mu\text{m}$ の篩で篩過して顆粒状の固体組成物を得た。

<実施例 2 7>

平均粒子径 $5\mu\text{m}$ を有する化合物 (Ib) 0.5g、ラウリル硫酸ナトリウム 1.0g、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SSL) 0.2g をビニル袋内にて 1 分間混合し、別に D-マンニトール 5.8g、コーンスターチ 2.5g

をビニル袋内にて 1 分間混合し、両者を攪拌式錠剤粉碎機に入れ、水を滴下しながら約 4 分間造粒を行ない、60℃で 2 時間乾燥後、目開き 500 μm の篩で篩過して顆粒状の固体組成物を得た。

<実施例 28>

実施例 19 で得られた固体組成物 0.2g [化合物 (Ib) 0.01g 相当] をゼラチンカプセル (シオノギクオリカプス製) に充填し、カプセル剤を得た。

<実施例 29>

実施例 20 で得られた固体組成物 0.2g [化合物 (Ib) 0.01g 相当] をゼラチンカプセル (シオノギクオリカプス製) に充填し、カプセル剤を得た。

<実施例 30>

実施例 21 で得られた固体組成物 0.2g [化合物 (Ib) 0.01g 相当] をゼラチンカプセル (シオノギクオリカプス製) に充填し、カプセル剤を得た。

<実施例 31>

実施例 22 で得られた固体組成物 0.2g [化合物 (Ib) 0.01g 相当] をゼラチンカプセル (シオノギクオリカプス製) に充填し、カプセル剤を得た。

<比較例 1>

化合物 (Ia) 0.05g、ラウリル硫酸ナトリウム 0.1g、D-マンニトール 0.6g、コーンスターチ 0.25g、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SSL) 0.02g を乳鉢内で乳棒によって混合し、粉末状の固体組成物を得た (実施例 1 においては湿式造粒を行なうのに対し、比較例 1 では湿式造粒を行なわない点異なる)。

<比較例 2>

化合物 (Ia) 0.05g、ラウリル硫酸ナトリウム 0.1g、D-マンニトール

ル 0.6g、コーンスターチ 0.25g を乳鉢内で水を滴下しながら乳棒で捏ねることにより造粒し、60℃で 30 分間乾燥後、目開き 420 μ m の篩で篩過して粉末状の固体組成物を得た（実施例 1 の固体組成物では、組成中に親水性高分子を含むが、比較例 2 の固体組成物では、組成中に親水性高分子を含まない点が異なる）。

< 比較例 3 >

化合物 (Ia) 0.05g、D-マンニトール 0.6g、コーンスターチ 0.25g、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SSL) 0.02g を乳鉢内で水を滴下しながら乳棒で捏ねることにより造粒し、60℃で 30 分間乾燥後、目開き 420 μ m の篩で篩過して粉末状の固体組成物を得た（実施例 1 の固体組成物では、組成中に界面活性剤を含むが、比較例 3 の固体組成物では、組成中に界面活性剤を含まない点が異なる）。

< 比較例 4 >

化合物 (Ia) 0.1g、D-マンニトール 0.9g を乳鉢で混合し、この混合物 0.1g（化合物 (Ia) 0.01g 相当）をゼラチンカプセル（シオノギクオリカプス製）に充填し、カプセル剤を得た。

< 比較例 5 >

化合物 (Ia) 0.1g、ラウリル硫酸ナトリウム 0.2g、D-マンニトール 0.9g を乳鉢で混合し、この混合物 0.12g（化合物 (Ia) 0.01g 相当）をゼラチンカプセル（シオノギクオリカプス製）に充填し、カプセル剤を得た。

< 比較例 6 >

実施例 1 2 と同じ組成で乳鉢内で混合し、粉末状の固体組成物を得た。

< 比較例 7 >

実施例 1 3 と同じ組成で乳鉢内で混合し、粉末状の固体組成物を得た。

< 比較例 8 >

化合物 (IIa) 0.6g、ラウリル硫酸ナトリウム 1.2g、ヒドロキシプロ

ピルセルロース (HPC-SSL) 0.24g を乳鉢内で混合し、粉末状の固体組成物を得た。

< 比較例 9 >

化合物 (IIIa) 0.6g、ラウリル硫酸ナトリウム 1.2g、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SSL) 0.24g を乳鉢内で混合し、粉末状の固体組成物を得た。

< 比較例 10 >

ユビデカレノン 0.15g、ラウリル硫酸ナトリウム 0.3g、D-マンニトール 2.49g、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SSL) 0.06g を乳鉢内で乳棒によって混合し、粉末状の固体組成物を得た。

< 比較例 11 >

化合物 (Ib) 0.03g を特級エタノール 30mL に溶解した後、ポリソルベート 80 0.9mL を添加し溶解させた。窒素気流下攪拌し、エタノールを除去した後、生理食塩液注 (大塚製薬) を 30mL 添加し化合物 (Ib) 1mg/mL の注射液を得た。

< 試験例 1 >

実施例 1 ~ 10 および比較例 1 ~ 3 で得られた固体組成物について、各々化合物 (Ia) の 10mg 相当量を 37°C の水 20mL に投入し、パドルにより 50 回転/分で攪拌しながら経時的に溶解液 0.5mL をサンプリングし、孔径 0.2 μ m のフィルターでろ過後、化合物 (Ia) の溶解度を高速液体クロマトグラフィー法により測定した。

経時的な化合物 (Ia) の溶解度変化を表 1 に示す。

表 1 化合物 (Ia) の溶解度変化

37°C 水 20mL 中の溶出試験				
	溶解度 ($\mu\text{g/mL}$)			
	5 分	15 分	30 分	60 分
実施例 1	35.64	35.44	35.36	38.98
実施例 2	18.61	18.10	18.83	18.09
実施例 3	26.18	24.65	23.98	23.92
比較例 1	4.26	3.78	3.88	4.06
比較例 2	2.09	3.28	2.94	2.21
比較例 3	1.86	1.91	0.50	0.16
実施例 4	29.02	27.77	26.98	29.20
実施例 5	26.61	28.38	30.26	32.26
実施例 6	11.54	23.13	23.96	23.70
実施例 7	28.60	28.49	25.58	25.90
実施例 8	15.14	14.26	14.86	14.00
実施例 9	23.11	22.67	22.83	22.71
実施例 10	117.14	118.06	116.09	—

表 1 から明らかなように、比較例 1～3 で得られた固体組成物に比べ、実施例 1～10 で得られた固体組成物は高い溶解性を示し、1 時間経過後にもその高い溶解性を保持していた。

また、親水性高分子の種類を変更した実施例 2 および 3 の固体組成物においても、高い溶解性は保持されていた。

<試験例 2>

実施例 11、比較例 4 および比較例 5 で得たカプセル剤の溶解性を、試験例 1 記載の方法と同様の方法で調べた。経時的な化合物 (Ia) の溶解度の変化を表 2 に示す。

表 2 化合物 (Ia) の溶解度変化

37°C 水 20mL 中の溶出試験				
	溶解度 ($\mu\text{g/mL}$)			
	5 分	15 分	30 分	60 分
実施例 1 1	17.12	22.42	25.07	25.23
比較例 4	0.11	0.32	0.19	0.10
比較例 5	1.10	2.12	1.60	0.90

< 試験例 3 >

実施例 1 1、比較例 4 および比較例 5 で得たカプセル剤の経口吸収性 (イヌ) を評価した。各カプセル剤 1 カプセルを、各々ビーグル犬に経口投与し、所定時間ごとに採血した。次いで、血漿中の化合物 (Ia) の濃度を高速液体クロマトグラフィー法で測定し、薬動学的パラメーターを算出した。実施例 1 1、比較例 4 のカプセル剤については 3 例の平均とその標準偏差、比較例 5 のカプセル剤については 2 例の平均として、血漿中濃度推移を図 1 に、薬動学的パラメーターを表 3 に示す。なお、表 3 において、 T_{max} 、 C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ は各々、最高血中濃度に到達する時間 (血中濃度曲線のピークに到達する時間)、最高血中濃度 (血中濃度曲線のピークにおける濃度)、投与開始時～薬物消失時迄の血中濃度曲線の下面積 (Area under curve) を表す。

表 3

薬動学的パラメーター			
	T_{max} (時間)	C_{max} (nmol/L)	$AUC_{0-\infty}$ ($\text{nmol}\cdot\text{時間/L}$)
実施例 1 1	11.0 ± 11.8	42.4 ± 9.1	2865.7 ± 805.8
比較例 4	10.0 ± 12.1	7.5 ± 5.8	417.8 ± 310.1
比較例 5	13.0	14.3	1078.0

表 2、3 および図 1 から明らかなように、本発明に係る組成物を充填

した実施例 1 1 のカプセル剤は、湿式造粒操作を行なっていない比較例 4、5 のカプセル剤に比べ高い溶解性および経口吸収性を示した。

<試験例 4>

実施例 1 2、実施例 1 3、比較例 6 および比較例 7 で得た固体組成物 0.2g（薬物 0.01g 相当）につき、化合物（Ib）および化合物（Ic）の溶解性を、試験例 1 と同様の方法で調べた。結果を表 4 に示す。

表 4 化合物（Ib）および化合物（Ic）の溶解度変化

37℃水 20mL 中の溶出試験				
	溶解度（ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）			
	5 分	15 分	30 分	60 分
実施例 1 2	67.5	54.4	48.7	52.1
実施例 1 3	47.9	55.0	39.0	29.7
比較例 6	5.9	7.9	4.0	2.0
比較例 7	1.7	1.8	1.9	1.9

表 4 から明らかなように、本発明に係る固体組成物（実施例 1 2、1 3）の溶解性は、湿式造粒操作を行なっていない比較例 6、7 の固体組成物に比べ高かった。

<試験例 5>

実施例 4 と同じ方法で得た固体組成物を 40℃、75% 相対湿度（RH, relative humidity）で 3 ヶ月保存した。保存前後の固体組成物について、試験例 1 と同じ方法で化合物（Ia）の溶解性を調べた。結果を表 5 に示す。

表 5

37℃水 20mL 中の溶出試験				
	溶解度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)			
	5 分	15 分	30 分	60 分
保存前	27.0	27.4	20.4	29.5
保存後	22.8	23.3	23.4	24.0

表 5 から明らかなように、本発明に係る固体組成物(実施例 4)は 40℃、75%相対湿度で 3 ヶ月保存後においても保存前と同様の高い溶解性を示し、温度および湿度に対して安定であった。

<試験例 6>

実施例 1 4、実施例 1 5、比較例 8 および比較例 9 で得られた粉末状固体組成物について、化合物 (IIa) または化合物 (IIIa) の 10mg 相当量を 37℃の水 20mL に投入し、パドルにより 50 回転/分で攪拌しながら経時的に溶解液 0.5mL をサンプリングし、孔径 0.8 μm のフィルターでろ過後、化合物 (IIa) または化合物 (IIIa) の溶解度を高速液体クロマトグラフィー法により測定した。

経時的な各薬物の溶解度を表 6 に示す。

表 6

37℃水 20mL 中の溶出試験				
	溶解度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)			
	5 分	15 分	30 分	60 分
実施例 1 4	7.2	7.2	6.6	6.6
実施例 1 5	20.1	19.2	19.7	19.1
比較例 8	2.4	1.9	2.1	2.2
比較例 9	4.2	3.3	3.7	4.2

表 6 から明らかなように、実施例 1 4 および 1 5 の固体組成物において、化合物 (IIa) および化合物 (IIIa) の溶解性は、湿式造粒操作を行

なっていない比較例 8、9 の固体組成物における化合物 (IIa) および化合物 (IIIa) の溶解性に比べて、高かった。

<試験例 7>

実施例 16～18 および比較例 10 で得られた固体組成物について、ユビデカレノンの 10mg 相当量を 37℃の水 20mL に投入し、パドルにより 50 回転／分で攪拌しながら経時的に溶解液 0.5mL をサンプリングし、孔径 0.8 μ m のフィルターでろ過後、ユビデカレノンの溶解度を高速液体クロマトグラフィー法により測定した。

経時的な各薬物の溶解度を表 7 に示す。

表 7

37℃水 20mL 中の溶出試験				
	溶解度 (μ g/mL)			
	5 分	15 分	30 分	60 分
実施例 16	18.5	18.8	21.1	19.8
実施例 17	115.6	107.1	97.3	120.2
実施例 18	34.9	29.5	27.2	29.6
比較例 10	0.2	0.3	0.3	0.3

表 7 から明らかなように、実施例 16～18 の固体組成物において、ユビデカレノンの溶解性は、湿式造粒操作を行っていない比較例 10 の固体組成物におけるユビデカレノンの溶解性に比べて、高かった。

<試験例 8>

実施例 19～27 で得られた固体組成物について、各々化合物 (Ib) の 10mg 相当量を 37℃の水 20mL に投入し、パドルにより 50 回転／分で攪拌しながら経時的に溶解液 0.5mL をサンプリングし、孔径 0.8 μ m のフィルターでろ過後、化合物 (Ib) の溶解度を高速液体クロマトグラフィー法により測定した。

経時的な化合物 (Ib) の溶解度変化を表 8 に示す。

表 8

37℃水 20mL 中の溶出試験				
	溶解度 ($\mu\text{g/mL}$)			
	5 分	15 分	30 分	60 分
実施例 1 9	227.1	226.6	229.4	228.6
実施例 2 0	28.6	20.5	18.0	13.6
実施例 2 1	62.4	64.7	59.2	42.2
実施例 2 2	85.1	82.9	82.6	82.6
実施例 2 3	66.1	73.1	70.7	65.7
実施例 2 4	84.1	84.1	82.6	80.6
実施例 2 5	71.9	73.4	69.2	69.1
実施例 2 6	72.4	72.6	67.0	67.2
実施例 2 7	74.7	74.4	68.5	64.5

表 8 から明らかなように、実施例 1 9 ～ 2 7 の固体組成物において、化合物(Ib)の溶解性は、湿式造粒操作を行っていない比較例 6 の固体組成物における化合物 (Ib) の溶解性に比べて、有意に高かった。

<試験例 9 >

実施例 2 8 ～ 3 1 で得られたカプセル剤の経口吸収性 (イヌ) を評価した。各カプセル剤 1 カプセルを、各々ビーグル犬に経口投与し、所定時間ごとに採血した。次いで、血漿中の化合物 (Ib) の濃度を高速液体クロマトグラフィー法で測定し、3 または 4 例の平均とその標準偏差を求め、薬動学的パラメーターを算出した。また、比較例 1 1 の注射液 10mL を静脈内投与し、同様に採血・測定・算出した。

血漿中濃度推移を図 2 に、薬動学的パラメーターを表 9 に示す。

表 9

薬動学的パラメーター				
	例数 (匹)	Tmax (時間)	Cmax (nmol/L)	AUC _{0-∞} (nmol・時間/L)
実施例 2 8	4	1.5±0.6	84.0±17.5	987±351
実施例 2 9	4	2.0±1.4	18.0±4.1	247±129
実施例 3 0	3	1.5±0.6	28.6±12.8	323±127
実施例 3 1	4	2.7±1.2	71.2±29.7	722±186
比較例 1 1	3	0.083±0.0	337.7±46.0	1530±310

表 9 および図 2 から明らかなように、本発明に係る組成物を充填したカプセル剤は、表 8 に示した溶解性と相関し、静脈内投与（比較例 1 1）した場合の 16～65% の AUC を示すという高い経口吸収性を示した。

産業上の利用可能性

本発明により、難水溶性成分の溶解性または経口吸収性が改善された組成物を提供することができる。

請求の範囲

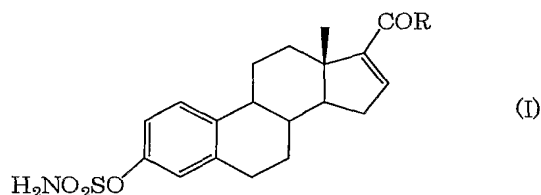
1. 難水溶性成分、界面活性剤および親水性高分子の3成分を含み、水存在下で湿式造粒して得られる組成物。
2. 難水溶性成分が難水溶性薬物である請求の範囲1記載の組成物。
3. 難水溶性成分が難水溶性食品成分である請求の範囲1記載の組成物。
4. 賦形剤を含む請求の範囲1～3のいずれかに記載の組成物。
5. 界面活性剤が、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、ポリソルベート60、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールおよびショ糖脂肪酸エステルの中から選ばれる1種または2種以上の界面活性剤である請求の範囲1～4のいずれかに記載の組成物。
6. 親水性高分子が、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、メタアクリル酸コポリマー、マクロゴール、デンプン、ゼラチン、デキストリン、プルラン、カンテンおよびアラビアゴムの中から選ばれる1種または2種以上の親水性高分子である請求の範囲1～5のいずれかに記載の組成物。
7. 親水性高分子が、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびポリビニルピロリドンの中から選ばれる1種または2種以上の親水性高分子である請求の範囲1～5のいずれかに記載の組成物。

8. 賦形剤が、乳糖、白糖、デンプン、結晶セルロース、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン誘導体、セルロース誘導体、炭酸塩、リン酸塩および硫酸塩の中から選ばれる1種または2種以上の賦形剤である請求の範囲4~7のいずれかに記載の組成物。

9. 賦形剤が、デンプン、結晶セルロースおよびD-マンニトールの中から選ばれる1種または2種以上の賦形剤である請求の範囲4~7のいずれかに記載の組成物。

10. 難水溶性成分がステロイド系薬物である請求の範囲1、4~9のいずれかに記載の組成物。

11. 難水溶性成分が、式(I)



[式中、Rは NR^1R^2 (式中、 R^1 および R^2 は同一または異なって、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表すか、 R^1 および R^2 が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する)を表す]で表される化合物である請求の範囲1、4~9のいずれかに記載の組成物。

12. R^1 および R^2 が同一または異なって、水素または置換もしくは非置換のアルキルである請求の範囲11記載の組成物。

13. R^1 および R^2 が同一または異なって、水素または炭素数1~5のアルキルである請求の範囲11記載の組成物。

14. Rが $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$ または $\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$ である請求の範囲11記載の組成物。

15. 界面活性剤がラウリル硫酸ナトリウムであり、親水性高分子が

ヒドロキシプロピルセルロースである請求の範囲 1～4、8～14 のいずれかに記載の組成物。

16. 界面活性剤がラウリル硫酸ナトリウムであり、親水性高分子がヒドロキシプロピルメチルセルロースである請求の範囲 1～4、8～14 のいずれかに記載の組成物。

17. 界面活性剤がラウリル硫酸ナトリウムであり、親水性高分子がポリビニルピロリドンである請求の範囲 1～4、8～14 のいずれかに記載の組成物。

18. 湿式造粒の方法が攪拌による湿式造粒法である請求の範囲 1～17 のいずれかに記載の組成物。

19. 難水溶性成分がユビデカレノンまたは脂溶性ビタミン類である請求の範囲 1、4～9 のいずれかに記載の組成物。

20. 難水溶性成分を界面活性剤および親水性高分子と共に水存在下で湿式造粒することを特徴とする難水溶性成分の溶解性改善方法。

21. 難水溶性成分を界面活性剤および親水性高分子と共に水存在下で湿式造粒することを特徴とする難水溶性成分の経口吸収性改善方法。

図 1

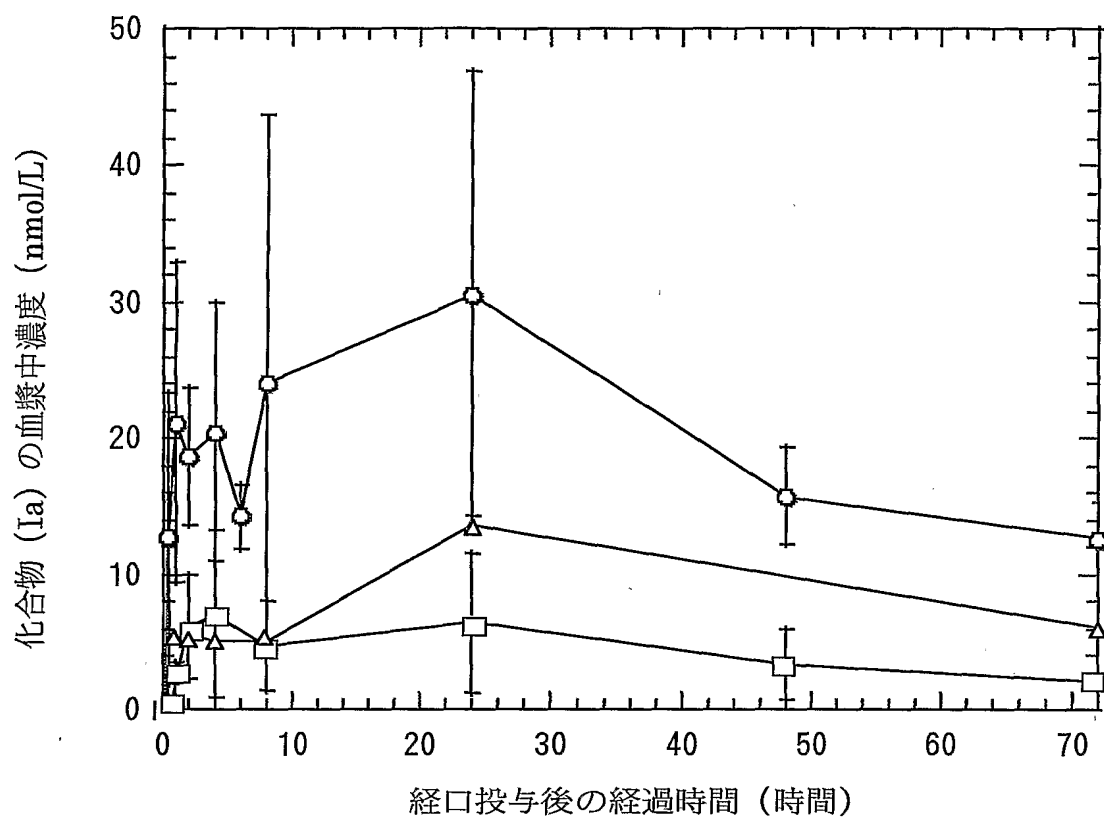
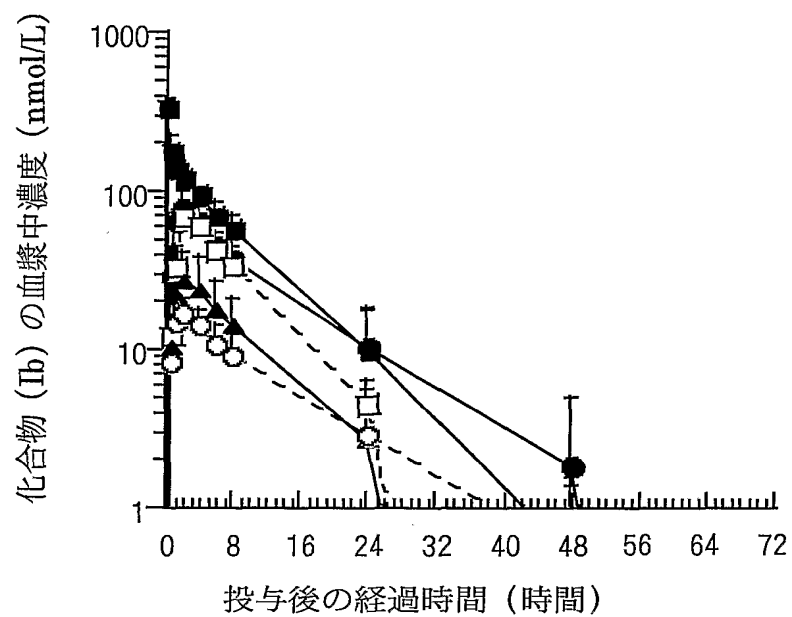


図 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/10488

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K9/16, 45/00, 47/20, 47/34, 47/44, 47/26, 47/38, 47/36, 47/32, 47/42, 31/56, 31/122

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K9/16, 45/00, 47/20, 47/34, 47/44, 47/26, 47/38, 47/36, 47/32, 47/42, 31/56, 31/122

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/04896 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 February, 2000 (03.02.2000), Full text; working examples 4, 6, 7	1-9, 18, 20, 21
Y	& JP 2000-095682 A & EP 1103258 A1 & AU 9947979 A1	10-14, 19
X	JP 2000-086509 A (Taisho Yakuhin Kogyo K.K.), 28 March, 2000 (28.03.2000), Full text; working example 1 (Family: none)	1-9, 16, 18, 20, 21
X	US 4794111 A (Bayer A.G.), 27 December, 1988 (27.12.1988), Full text; working example 1	1-9, 15-18, 20, 21
Y	& DE 3419131 A1 & EP 0163984 A2 & AU 8542810 A1 & JP 60-255725 A	10-14, 19
X	JP 49-046585 A (Nisshin Flour Milling Co., Ltd.), 04 May, 1974 (04.05.1974), Full text; working example 1 (Family: none)	1-9, 18-21

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 30 January, 2002 (30.01.02)	Date of mailing of the international search report 12 February, 2002 (12.02.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/10488

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00/43408 A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 27 July, 2000 (27.07.2000), table 2 (Family: none)	10-14
Y	US 5814621 A (Seikagaku Kogyo Kabushiki Kaisha), 29 September, 1998 (29.09.1998), column 4, lines 41 to 43 & CA 2114243 A1 & EP 0609042 A1 & JP 06-219938 A	19

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ A61K9/16, 45/00, 47/20, 47/34, 47/44, 47/26, 47/38, 47/36, 47/32, 47/42, 31/56, 31/122		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ A61K9/16, 45/00, 47/20, 47/34, 47/44, 47/26, 47/38, 47/36, 47/32, 47/42, 31/56, 31/122		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 00/04896 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.) 2000.02.03, 全文, 実施例4, 6, 7 & JP 2000-095682 A	1-9 18, 20 21
Y	& EP 1103258 A1 & AU 9947979 A1	10-14 19
X	JP 2000-086509 A (大正薬品工業株式会社) 2000.03.28, 全文, 実施例1 (ファミリーなし)	1-9 16, 18 20, 21
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 <div style="text-align: right;">30.01.02</div>	国際調査報告の発送日 <div style="text-align: right; font-size: 1.2em;">12.02.02</div>	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 今村 玲英子 (印) 電話番号 03-3581-1101 内線 3450	

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US 4794111 A (bayer A. -G.) 1988. 12. 27, 全文, 実施例1 & DE 3419131 A1 & EP 0163984 A2	1-9 15-18 20, 21
Y	& AU 8542810 A1 & JP 60-255725 A	10-14 19
X	JP 49-046585 A (日清製粉株式会社) 1974. 05. 04, 全文, 実施例1 (ファミリーなし)	1-9 18-21
Y	WO 00/43408 A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.) 2000. 07. 27, 第2表 (ファミリーなし)	10-14
Y	US 5814621 A (Seikagaku Kogyo Kabushiki Kaisha) 1998. 09. 29, 第4欄第41-43行 & CA 2114243 A1 & EP 0609042 A1 & JP 06-219938 A	19